



NEW GDMT OF HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (HFrEF): THE ROLE OF DAPAGLIFLOZIN

Erwin Sukandi^{1*}, Amelia Farianty², Elzan Zulqad Maulana²

¹Staff of Cardiology Division, Department of Internal Medicine, Mohammad Hoesin Central General Hospital, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Resident of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia
Email: esukandi@gmail.com

ABSTRAK

Gagal jantung masih menjadi salah satu penyakit dengan angka mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. Keterlibatan komorbiditas dan variasi etiologi dari penyakit ini merupakan salah satu tantangan bagi klinisi untuk melakukan pendekatan diagnosis serta penatalaksanaan pada gagal jantung. Klasifikasi gagal jantung itu sendiri terbagi menjadi tiga yaitu, *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (HFpEF), *Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction* (HFmrEF) dan *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (HFrEF) yang terbagi berdasarkan fungsi ejeksi fraksi. Penatalaksanaan gagal jantung selama ini mengarah kepada penghambatan jalur sistem renin angiotensin-aldosteron, neprilysin dan jalur simpatis melalui agen *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors*, *angiotensin II receptor blockers (ARB)*, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI)*, *beta blocker (BB)* dan *mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)*. Ketiga pendekatan terapi pada kasus gagal jantung ini merupakan pilar dalam tatalaksana kasus gagal jantung dengan/atau tanpa komorbid lainnya. Akan tetapi, angka mortalitas pada penderita gagal jantung tetap meningkat secara global, sehingga terapi lain masih dikembangkan dalam beberapa studi. Studi terbaru menunjukkan pemberian salah satu terapi diabetes mellitus yaitu agen Sodium-dependent Glucose Transporter-2 Inhibitor (SGLT2 Inhibitor) salah satunya dapagliflozin memiliki efek positif terhadap perbaikan klinis serta pencegahan komplikasi terhadap penderita gagal jantung dengan/atau tanpa diabetes mellitus. Pada tinjauan pustaka ini akan disajikan penggunaan Dapagliflozin sebagai salah satu rekomendasi terapi terbaru pada kasus gagal jantung khususnya pada HFrEF.

Kata Kunci: Gagal Jantung Dengan Ejeksi Fraksi Rendah, Inhibitor SGLT2

ABSTRACT

Heart failure remains a highly prevalent disorder, with a high mortality rate. Pre-existing comorbidities and various disease etiologies are some challenges clinicians face in diagnosing and managing heart failure. The three classifications based on left ventricle ejection fraction are heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Current heart failure management focuses on the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system pathway, neprilysin, and the sympathetic pathway through angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI), beta-blockers (BB), and mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). These three approaches to heart failure cases are pillars in managing heart failure cases with or without other comorbidities. Despite these significant advances in therapies, mortality is still high, requiring further study. A Sodium-dependent Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitor, such as dapagliflozin, has a positive effect on improving the clinical condition and preventing complications in heart failure patients with or without diabetes mellitus. In this literature review, we will present the use of Dapagliflozin as one of the newest treatment recommendations in cases of heart failure, especially in HFrEF.

Keywords: HFrEF, SGLT2 Inhibitor

PENDAHULUAN

Gagal jantung dapat juga diartikan sebagai suatu sindroma klinis yang disebabkan oleh defek struktural dan fungsional pada miokardium yang mengakibatkan gangguan pengisian ventrikel atau pemompaan darah terutama disebabkan oleh berkurangnya fungsi miokard ventrikel kiri. Klasifikasi



gagal jantung berdasarkan eaksi fraksi dari ventrikel kiri terbagi menjadi 3 yaitu *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) (LVEF \geq 50%), *heart failure with midrange ejection fraction* (LVEF 41%-49%), dan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) (LVEF \leq 40%).¹

Fokus pendekatan terapi gagal jantung selama ini mengarah kepada penghambatan sistem renin angiotensin-aldosteron, neprilysin dan jalur simpatis melalui agen *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors*, *angiotensin II receptor blockers (ARB)*, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI)*, *beta blocker (BB)* dan *mineralcorticoid receptor antagonist (MRA)*. Dimana pendekatan penatalaksanaan diatas merupakan pencegahan terjadinya *cardiac remodelling* pada kasus gagal jantung.^{2,3}

Beberapa studi memperlihatkan temuan baru pada penatalaksanaan gagal jantung, yaitu penggunaan dapagliflozin, suatu agen sodium glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, yang merupakan salah satu terapi yang digunakan pada kasus diabetes mellitus. Agen ini memiliki efek yang positif pada terapi kasus gagal jantung dengan mekanisme menurunkan *preload* dan *afterload* pada jantung sehingga memperbaiki *cardiac output* dan mencegah *cardiac remodelling* pada gagal jantung dengan/atau tanpa diabetes mellitus.^{2,3,4}

Oleh karena itu pada tinjauan pustaka ini akan membahas bagaimana mekanisme serta efek pemberian *SGLT2 Inhibitor* yaitu dapagliflozin menjadi salah satu terapi yang direkomendasikan sebagai penatalaksanaan HFrEF (LVEF <40%) dibandingkan dari beberapa studi yang sudah dilakukan.

PEMBAHASAN

Definsi dan Klasifikasi Gagal Jantung

Gagal jantung adalah sindroma klinis yang disebabkan oleh kelainan struktural dan fungsional pada miokardium yang mengakibatkan gangguan pengisian ventrikel atau pemompaan darah. Yang paling umum penyebab gagal jantung berkurang fungsi miokard ventrikel kiri. Namun, disfungsi pericardium, miokardium, endokardium, katup jantung atau pembuluh darah besar dikaitkan dengan kejadian gagal jantung.

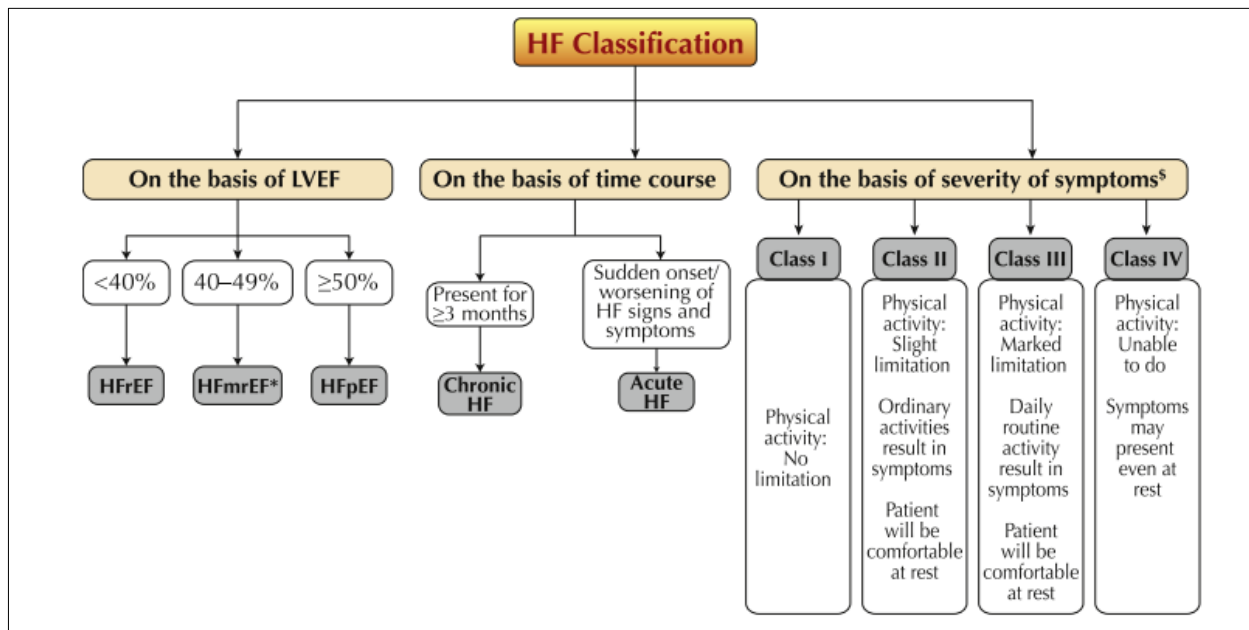
Gagal jantung juga didefinisikan sebagai sindroma klinis berupa sesak nafas, fatigue dan tanda klinis kongesti yang berpengaruh pada kejadian rawat inap, kualitas hidup yang buruk, dan angka harapan hidup yang pendek.^{1,2}

Klasifikasi gagal jantung secara umum terbagi atas dasar fraksi eaksi ventrikel kiri, berdasarkan waktu terjadinya, dan atas dasar keparahan gejala. Bagan klasifikasi gagal jantung dapat dilihat di Gambar 1.^{1,6}

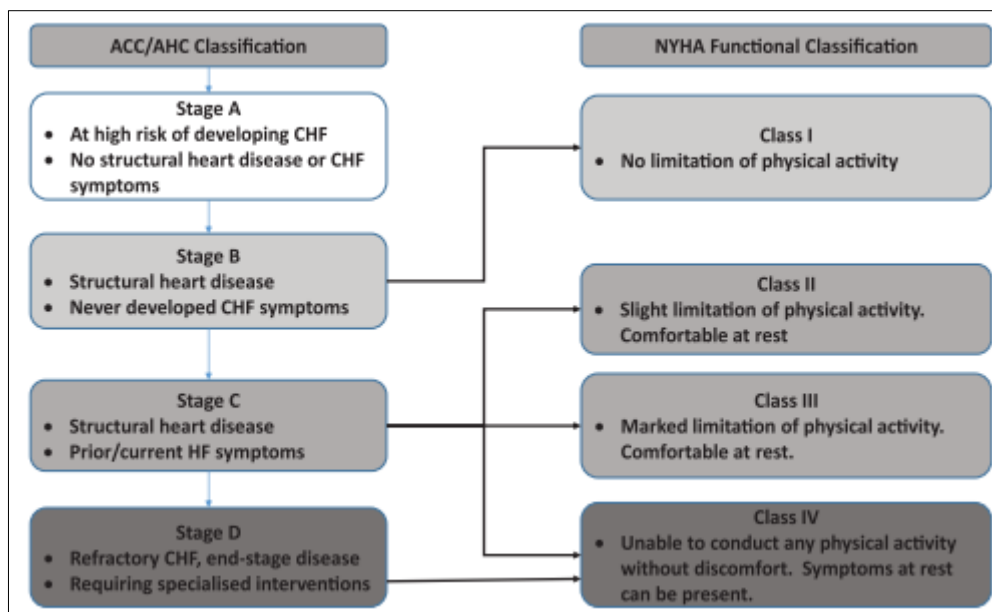
Klasifikasi gagal jantung kronik berdasarkan ACC/AHA berdasarkan kelainan struktur dan symptom gagal jantung sedangkan klasifikasi NYHA berdasarkan symptom. Pada klasifikasi ACC/AHA terbagi menjadi 4 yaitu A,B,C dan D sedangkan klasifikasi NYHA terbagi menjadi NYHA klas I,II,III,IV.⁷

Pasien dengan HFrEF memiliki variasi symptom dan gejala, symptom tipikal seperti *dyspnea*, *orthopnea*, *paroxysmal nocturnal dyspnea*, fatigue, dan pembengkakan pada extremitas inferior. Simptom gagal jantung kanan bisa dijumpai tetapi nonspesifik seperti rasa tidak nyaman pada abdomen bagian kanan atas, sesak nafas ketika membungkuk.^{8,9}

Derajat keparahan gejala diklasifikasikan berdasarkan *New York Heart Association (NYHA)*; NYHA I tidak ada ketebatasan pada aktivitas, NYHA II gejala terjadi pada aktivitas normal, NYHA III gejala saat aktivitas sehari-hari, NYHA IV terjadi keterbatasan aktivitas yang berat walaupun saat istirahat.^{8,9}



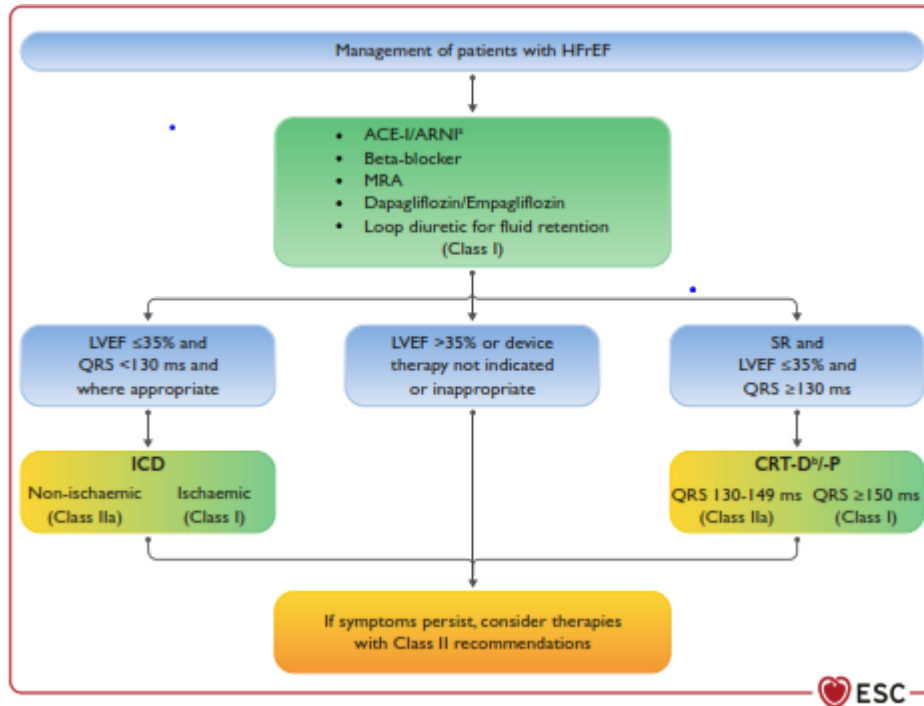
Gambar 1. Klasifikasi gagal jantung¹



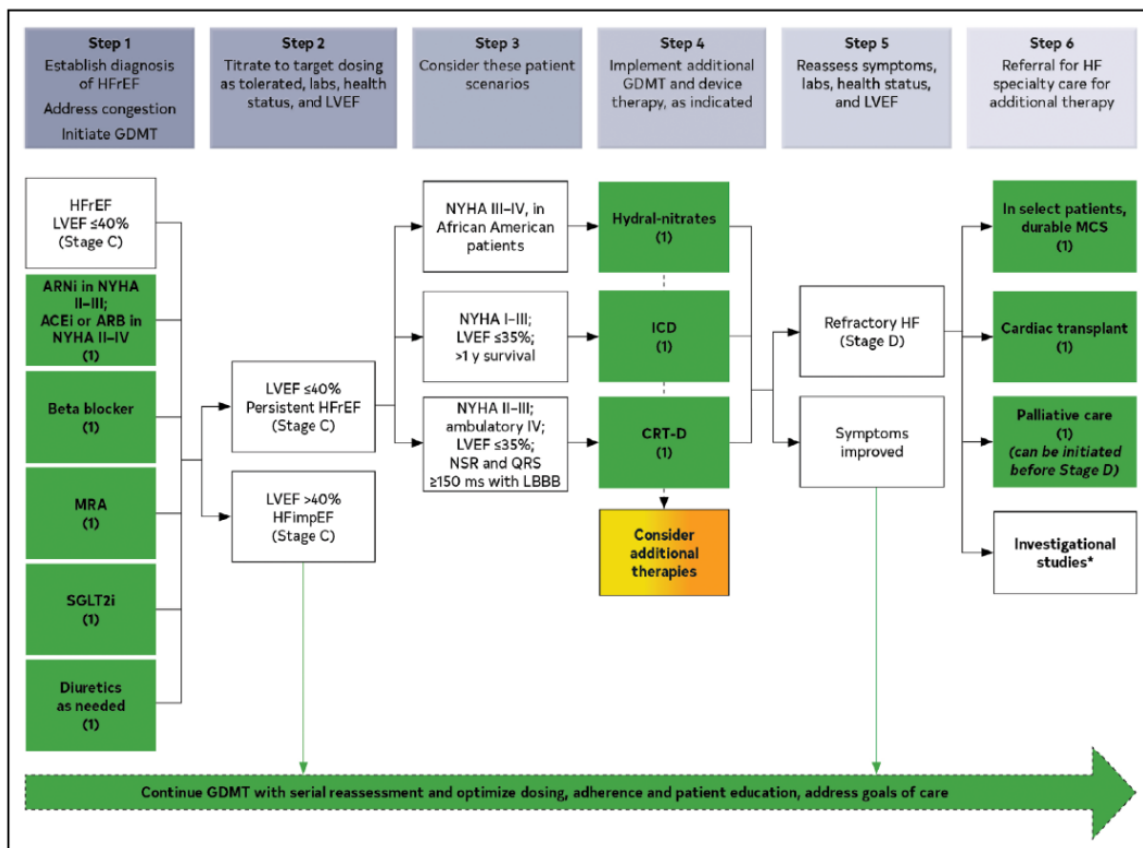
Gambar 2. Klasifikasi gagal jantung berdasarkan ACC/AHA dan NYHA⁷

Tatalaksana Gagal Jantung

Tatalaksana untuk HFrEF meliputi penghambatan renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatis serta augmentasi jalur yang menguntungkan dengan penghambatan neprilysin, endopeptidase netral yang memecah beberapa peptide yang berperan pada pengaturan kardiovaskular dan ginjal. Ivabradine, penghambat aktivitas dalam simpul sinoatrial yang menurunkan denyut jantung dan vasodilator hydralazine / isosorbide dinitrate juga mungkin memiliki peran khusus dalam pengelolaan HFrEF.^{6,7}



Gambar 3. Algoritme tatalaksana pasien simptomatik HFrEF berdasarkan ESC 2021^{6,7}



Gambar 4. Algoritme tatalaksana HFREF stage C dan D berdasarkan AHA/ACC/HFSA 2022¹⁰



Peran SGLT2 Inhibitor dalam Tatalaksana Gagal Jantung

Baru-baru ini, menurunnya angka kejadian kardiovaskular dan mortalitas pada pasien dengan HFrEF ditemukan pada uji klinik menggunakan dapagliflozin, suatu *sodium glucose cotransporter 2 inhibitor* dan vericiguat yang merupakan stimulator guanilate cyclase, dan SGLT2 *inhibitor* ini sudah menjadi rekomendasi tatalaksana gagal jantung dari ESC 2021. Beberapa uji klinis sudah dilakukan untuk melihat manfaat pemberian dapagliflozin pada kasus gagal jantung khususnya HFrEF yang tercantum pada tabel 1.¹¹

Tabel 1. Ringkasan Dari Beberapa Uji Klinis Dapagliflozin pada Gagal Jantung²

Nama Penelitian (Tahun Publikasi)	Besar sampel, desain penelitian, periode follow-up	Populasi sampel	Luaran primer dan sekunder	Hasil Penelitian
DAPA-HF (2019) ⁵	4744 <i>Randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial</i> Median follow up 18.2 bulan	Dewasa, ≥18 years Symptomatic HFrEF (NYHA class II–IV), LVEF≤40%, peningkatan NT-proBNP, eGFR ≥30 mL/min/1.73 m ² (CKD-EPI formula) dengan GDMT	Luaran Primer: Gabungan kasus gagal jantung yang mengalami perburukan dan kematian karena penyebab kardiovaskuler. Luaran Sekunder: Gabungan angka hospitalisasi dari kasus gagal jantung dan kematian akibat kasus kardiovaskuler.	Luaran primer dan sekunder didapatkan angka yang lebih rendah pada grup yang mendapatkan dapagliflozin dibandingkan placebo (HR 0.74; 95% CI 0.65–0.85; P<0.001 and HR 0.75; 95% CI, 0.65–0.85; P<0.001, berurutan dari luaran primer dan sekunder)
DECLARE-TIMI 58 (2019) ¹²	17,190 <i>Randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled, phase 3 trial.</i> Median follow up 4.2 tahun	Laki-laki atau perempuan dengan umur 40 tahun keatas dengan DM tipe 2, dan creatinine clearance ≥ 60 mL per menit	Luaran primer : Keamanan Luaran primer berupa MACE (yang didefinisikan sebagai kemarian akibat kardiovaskular, infark miokard, stroke iskemik) Luaran Primer: Efikasi Gabungan dari angka hospitalisasi dan kematian dari kasus gagal jantung Luaran Sekunder: Efikasi Gabungan luaran ginjal, didefinisikan sebagai penurunan pada eGFR ≥ 40%, Penyakit gagal ginjal stadium akhir yang baru atau kematian dari penyebab jantung dan kardiovaskular.	Dapagliflozin memenuhi tingkat keamanan (Batas atas 95% IK, <1.3; P<0.001 untuk noninferiority). Dapagliflozin juga tidak menghasilkan angka MACE yang lebih rendah dari plasebo (8.8% dan 9.4% pada kedua grup; hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.84–1.03; P = 0.17), Namun menghasilkan angka yang lebih rendah pada angka kematian dan hospitalisasi gagal jantung dari placebo (4.9% vs 5.8%; hazardratio, 0.83; 95% CI, 0.73–0.95; P = 0.005). Tidak ada hubungan yang signifikan yang bermakna antara kedua grup pada luaran sekunder efikasi.
DEFINE- HF (2019) ¹³	263 <i>Randomized, double-blind, placebo controlled, investigator-initiated multi-center trial</i> Follow up 12 minggu	Pasien dewasa rawat jalan dengan atau tanpa DM tipe 2, yang memiliki Gagal Jantung setidaknya 16 minggu dengan grade NYHA II-III	Luaran Primer: Rata-rata 6-12 minggu dari NT-proBNP. Gabungan dari proporsi pasien yang mencapai peningkatan status kesehatan yang bermakna (Peningkatan ≥5-point pada minggu ke-6 dan ke-12 KCCQ-OS) atau NT-proBNP (penurunan ≥20% pada rerata di minggu ke-6 dan 12 dari NT-proBNP) Secondary end points termasuk proporsi pasien dengan perubahan bermakna pada KCCQ, dan NT-proBNP pada setiap titik waktu, BNP rata-rata dan proporsi pasien dengan perubahan signifikan pada BNP, status fungsional berdasarkan tes jalan 6 menit, perubahan berat badan, tekanan darah sistolik dan HbA1c	Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam luaran primer antara pasien yang diobati dengan dapagliflozin versus plasebo [NT pro-BNP 1133 pg/dL (95% CI, 1036-1238) vs 1191 pg/dL (95% CI 1089-1304), rasio yang disesuaikan 0,95; 95% CI 0,84-1,08, P = 0,43]; Luaran sekunder secara statistik signifikan dengan proporsi yang lebih besar dari pasien yang diobati dengan dapagliflozin dengan peningkatan yang bermakna secara klinis dibandingkan dengan plasebo (61,5% vs 50,4%, disesuaikan OR 1,8, 95% CI 1,03–3,06, nilai P nominal = 0,039). Di antara titik akhir sekunder biner yang signifikan secara statistik adalah peningkatan KCCQ OS 5 poin pada minggu ke-6, KCCQ CS meningkat 5 poin pada minggu ke-12, NT pro-BNP menurun 20% minggu ke-12, BNP menurun 20% pada



				minggu ke-12. Di antara titik akhir sekunder berkelanjutan, rata-rata BNP yang disesuaikan pada 12 minggu, rata-rata KCCQ OS yang disesuaikan pada 12 minggu, rata-rata KCCQ CS yang disesuaikan pada 12 minggu, rata-rata HbA1c yang disesuaikan pada 6 minggu secara statistik dengan hasil signifikan
--	--	--	--	--

Pada studi DAPA-HF, hasil penelitian tersebut menggambarkan manfaat penggunaan SGLT2 Inhibitor (khususnya dapagliflozin) dalam mengobati kasus gagal jantung, dengan menunjukkan dapagliflozin tidak hanya menurunkan resiko terjadi perburukan gagal jantung atau resiko kematian akibat dari kejadian kardiovaskular, tetapi juga memperbaiki gejala pasien gagal jantung pada 4744 pasien dengan HFrEF.^{2,3}

Clinical Pathway dari panduan Gagal Jantung AHA/ACC saat ini menyarankan penggunaan dapagliflozin 10mg sehari untuk mengurangi resiko angka rawat inap pada pasien gagal jantung dengan komorbid DM dan faktor resiko kardiovaskular lainnya, dan juga mengurangi resiko kematian pada pasien HFrEF. Penggunaan dapagliflozin tidak direkomendasikan sebagai kontrol glikemik pada pasien dengan eGFR < 45 ml/min/1,73 m². Adapun kontraindikasi pada penggunaan obat ini adalah, reaksi hipersensitivitas, ibu hamil/menyusui, riwayat penggunaan dialysis, dan gagal ginjal kronik.^{2,3}

Pada Oktober 2020, *European Society of Cardiology (ESC)* mengeluarkan rekomendasi terbaru untuk penggunaan SGLT2 Inhibitor pada pasien gagal jantung, berdasarkan bukti uji klinis terbaru. Dapagliflozin digunakan sebagai pencegahan terjadinya gagal jantung pada pasien dengan DM dan penyakit kardiovaskular lainnya. Dapagliflozin juga direkomendasikan untuk mengurangi resiko kematian akibat gagal jantung pada pasien HFrEF simtomatik yang sudah mendapatkan terapi standar gagal jantung, baik dengan komorbid DM atau tanpa DM.^{2,3}

KESIMPULAN

Dapagliflozin merupakan tambahan terapi terbaru yang diberikan pada kasus gagal jantung, dan sudah menjadi salah satu topik diskusi yang sangat menarik dalam 2 tahun terakhir ini. Penggunaan dapagliflozin pada uji klinisnya yang pertama, dapat mengurangi resiko perburukan klinis pada gagal jantung secara signifikan khususnya pada kasus HFrEF. Selain itu dapat mengurangi angka kematian yang disebabkan oleh kejadian kardiovaskular lainnya pada HFrEF simptomatik dengan komorbid DM maupun tanpa DM. Diharapkan kedepannya terdapat studi lebih lanjut tentang penggunaan SGLT2 Inhibitor lainnya maupun dapagliflozin dengan manfaat klinis lainnya tidak hanya pada HFrEF tetapi pada kasus lainnya juga.

DAFTAR PUSTAKA

1. McDonagh TA, et. al, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*.2021: 1-128
2. Gupta et. al, The Role of Dapagliflozin in Management of Heart Failure: An Update on the Emerging Evidence, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021:17
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et. al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019



4. Nessler J, Dapagliflozin in the treatment of patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a practical approach. *Adv Interv Cardiol.* 2021; 17,2 (64): 135-140
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128
7. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA.* 2020;323(14): 1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906
8. Shah RV, Fifer MA. Heart failure. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of heart disease a collaborative project of medical students and faculty.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;225-251.
9. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. *ABC of Heart Failure Physiology.* *British Medical Journal.* 2020;320:167-170.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895–e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
11. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-1893. doi:10.1056/NEJMoa1915928.